

(19) Országkód:

HU



MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

## SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A kérelem ügyszáma: P/P 00380  
(22) A bejelentés napja: 1995. 06. 22.

Az alapul szolgáló szabadalom  
száma: 5,164,402 országkódja: US  
Az alapul szolgáló külföldi szabadalomnak  
az oltalmi idő számítása szempontjából  
figyelembe veendő kezdő napja: 1992. 11. 17.  
Az oltalom e naptól számított 17 évig tartható fenn.

A hazai oltalom kezdete: 1994. 07. 01.

(11) Lajstromszám:

211 681 A9

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>

C 07 D 471/04  
A 61 K 31/435

j1017 U.S. PRO  
10/087756  
03/04/02

(72) Feltaláló:

Brighty, Katherine Elizabeth, Groton,  
Connecticut (US)

(73) Szabadalmas:

PFIZER Inc., New York, New York (US)

(74) Képviselő:

S.B.G. & K. Budapesti Nemzetközi  
Szabadalmi Iroda, Budapest

(54)

### Azabicipiklo-kinolon- és -naftiridin-karbonsavak

Az átmeneti oltalom az 1–26. igénypontokra vonatkozik.

A találmány új 7-azabiciklo-szubsztituált-kinolon-karbonsavakra, ezeket a vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerészetiényekre és gyógyászati kezelésben történő alkalmazásukra vonatkozik.

A 4 571 396. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból ismeretesek baktériumellenes hatás-sal rendelkező diazabiciklo-szubsztituált-naftiridin-, kinolin- és benzoxazin-karbonsavak. A 215 650. számú európai szabadalomban leírták hasonló baktériumellenes hatású diazabiciklo-szubsztituált vegyületek.

A találmány tehát baktériumellenes hatású (I) általános képletű vegyületekre vagy gyógyszerészeti leg elfogadható sőkra vonatkozik. Az általános képletben R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom vagy gyógyszerészeti leg elfogadható kation vagy 1-6 szénatomszámú alkilcsoport;

Y jelentése amennyiben önállónak tekintjük, etilcsoport, terc-butil-csoport, vinilcsoport, ciklopropilcsoport, 2-fluor-ethyl-csoport, p-fluor-fenil-csoport vagy o,p-disfluor-fenil-csoport;

W jelentése hidrogénatom F, Cl, Br atom, 1-4 szénatomszámú alkilcsoport, 1-4 szénatomszámú alkoxicscsoport, NH<sub>2</sub> vagy NHCH<sub>3</sub> képletű csoport;

A jelentése metil-csoport (CH), fluor-metin-csoport (CF), klór-metin-csoport (CCl), metoxi-metil-csoport (COCH<sub>3</sub>), metil-metin-csoport (C-CH<sub>3</sub>), ciano-metin-csoport (C-CN) vagy nitrogénatom; vagy

A jelentése szénatom és Y csoporttal továbbá a szénatommal és nitrogénatommal, amelyhez az A és Y csoport kapcsolódik, együttesen 5- vagy 6-tagú gyűrű, amely oxigénatomot vagy egy ketőskötést tartalmazhat, és amely metil- vagy metiléncsoport lehet; és

R<sup>2</sup> jelentése (IIIa) vagy (IVa) általános képletű csoport, ahol R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> és R<sup>9</sup> mindenike egymástól függetlenül hidrogénatom, metilcsoport, amino-metil-csoport, metil-amino-metil-csoport vagy etil-amino-metil-csoport (sorrendben H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub> vagy CH<sub>2</sub>NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) azzal a feltételel, hogy az R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> és R<sup>25</sup> csoportok közül nem több mint három jelentése hidrogénatomtól eltérő csoport, és ha e három szubsztituens nem hidrogénatom, akkor ezek legalább egyike metilescsoport; és azoknak az (I) általános képletű vegyületeknek az előgyógyzserei, amelyek szabad aminocsoporttal rendelkeznek.

Előnyös találmány szerinti vegyületek azok az (I) általános képletű származékok, amelyekben R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom vagy gyógyszerészeti leg elfogadható kation, így nátrium- vagy káliumion, és ezek hidrátjai. Más előnyös vegyületek a p-toluol-szulfonát, a metán-szulfonát és ezeknek az (I) általános képletű vegyületeknek a hidrokloridsói.

Más előnyös vegyületek azok, amelyekben A jelentése CH-csoport vagy N-atom, vagy A szénatom és Y-nal és a szennel és nitrogénnel, amelyhez A és Y kapcsolódik, egy (a) hattagú gyűrű alkot.

Előnyösebben A jelentése CH vagy N, és különösen A jelentése N. Specifikusabb vegyületek azok, amelyekben egy vagy kettő vagy R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup>

hidrogénatomtól eltérőek. Még specifikusabb vegyületek továbbá azok, amelyekben R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> vagy R<sup>10</sup> jelentése CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> vagy CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub> csoport, és adott esetben R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup> közül másik metilcsoport; vagy azok amelyekben R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> vagy R<sup>9</sup> jelentése NH<sub>2</sub> vagy NHCH<sub>3</sub> csoport, és adott esetben egy másik R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> vagy R<sup>9</sup> jelentése R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>10</sup> vagy R<sup>25</sup> csoport inkább metilcsoport, mint hidrogénatom. Előnyösek azok a vegyületek, amelyekben R<sup>6</sup>,

- 5 R<sup>7</sup> vagy R<sup>9</sup> jelentése aminocsoport, és adott esetben R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> vagy R<sup>25</sup> metilcsoport, és különösen R<sup>7</sup> jelentése aminocsoport, és adott esetben R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> vagy R<sup>25</sup> jelentése metilcsoport. Elsősorban előnyösek azok a vegyületek, amelyekben 10 R<sup>7</sup> jelentése aminocsoport és R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> mindenike hidrogénatom.

Más előnyös (I) általános képletű vegyületek azok, amelyekben Y jelentése ciklopropilcsoport vagy o,p-disfluor-fenil-csoport és W hidrogénatom.

- 15 20 Ilyen specifikus találmány szerinti vegyületek a következők:

- 25 7-(1-amino-3-azabiciklo[3.1.0]hex-3-il)-6-fluor-1-(2,4-disfluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav;
- 30 7-((1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-amino-2-metil-3-azabiciklo[3.1.0]hex-3-il)-6-fluor-1-(2,4-disfluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav;
- 35 7-((1 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ )-7-amino-3-azabiciklo[4.1.0]hept-3-il)-6-fluor-1-(2,4-disfluor)-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav;
- 40 7-((1 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ )-7-amino-3-azabiciklo[4.1.0]hept-3-il)-1-ciklopropil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav;
- 45 7-((1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-amino-3-azabiciklo[3.1.0]hex-3-il)-6-fluor-1-(2,4-disfluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-hidrát;
- 50 7-((1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-amino-3-azabiciklo[3.1.0]hex-3-il)-6-fluor-1-(2,4-disfluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-metánszulfonsav-só;
- 55 7-((1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-amino-3-azabiciklo[3.1.0]hex-3-il)-6-fluor-1-(2,4-disfluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-p-toluolszulfonsav-só;
- 60 7-((1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-amino-3-azabiciklo[3.1.0]hex-3-il)-6-fluor-1-(2,4-disfluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav;
- 7-((1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )-6-amino-3-azabiciklo[3.1.0]hex-3-il)-6-fluor-1-(2,4-disfluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav, vagy
- 7-((1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-amino-metil-3-azabiciklo[3.1.0]hex-

3-il)-fluor-1-2(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav.

Az olyan találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyekben  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^7$  és  $R^{25}$  jelentése hidrogénatomtól eltérő, ezeket a szubsztituenseket az  $R^2$  csoporthoz képest a ciklopropilcsoport vonatkozásában két sztereo-konfigurációban tartaalmazhatják. A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek tárgykörébe beleértjük a racém keverékeket, valamint az optikai izomereket a fenti konfigurációra vonatkozóan.

A találmány magában foglalja az (I) általános képletű vegyületek elővegyületeit, amelyek szabad aminocsoportokkal rendelkeznek. Elővegyületeken valamely aminosavmaradékot, vagy ketőt vagy több, sgy legfeljebb négy aminosavmaradék peptidláncát kell érteni, amelyek kovalens kötődnek peptidkötések útján. A használatos aminosavmaradékok magukban foglalják a 20 természetesen előforduló olyan aminosavat, amelyeket három-betűs szimbólumok jelölnek. Ilyenek a 4-hidroxi-prolin, a hidroxi-lizin, a demozin, az izodemotin, a 3-metil-hisztidin, a norvalin, a béta-alanin, a gammá-aminobautánsav, a citrullin, a homocisztein, a homoserin, az ornitin és a metionin-szulfon. Előnyös aminosavmaradékok azok, amelyek nem-poláros csoporttal rendelkeznek; sgy az Ala, Val, Nval, Leu, Met, Gly, Pro, Phe, vagy egy bázisos poláros csoport, sgy a Lys.

A találmány magában foglal gyógyszerészeti kézítményeket is, amelyek az (I) általános képletű vegyület baktériumellenes hatásos mennyiséget tartalmazzák és valamely gyógyszerészetileg elfogadható hordozó- vagy hígítóanyagot foglalnak magukban.

A találmány tárgya továbbá eljárás betegek kezelésére, amelyek lehetnek állatok vagy emberek, ha baktérium-fertőzésben szerevednek, és az eljárás abban áll, hogy a betegnek az (I) általános képletnek megfelelő vegyület baktériumellenes hatásos mennyiséget adagoljuk, előnyösen gyógyszerkészítmény formájában.

A találmány tárgya ezenkívül valamely az (I) általános képletű vegyületek előállítására alkalmazott új közbenső termék. A közbenső termékek a (LXXII) általános képletű vegyületek, ahol az általános képletben

$Y^1$  jelentése hidrogénatom vagy benzilcsoport; és  
 $R^{13}$  jelentése metilcsoport, cianocsoport, hidroxi-metilcsoport, karboxilcsoport vagy  $CH_2NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport, ahol  $R^{11}$  jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy etilcsoport és  $R^{12}$  jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomszámú acilcsoport, 2–6 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport, kívánt esetben szubsztituált benziloxi-karbonil-csoport, ariloxi-karbonil-csoport, szilikcsoport, tritilcsoport, tetrahidropiranil-csoport, viniloxi-karbonil-csoport, o-nitro-fenil-szulfonil-csoport, difenil-foszfoni-csoport, p-toluolszulfoni-csoport vagy benzilcsoport; azzal a feltételellet, hogy amennyiben  $Y^1$  jelentése hidrogénatom, akkor  $R^{13}$  jelentése metilcsoport vagy  $CH_2NR^{11}R^{12}$  fent megadott általános képletű csoport; és

(LXXIII) általános képletű csoport, ahol az általános képletben

$Y^1$  jelentése hidrogénatom vagy benzilcsoport; és

- 5                     $R^{14}$  jelentése hidroxi-metil-csoport,  $CH_2NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport vagy  $NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport, ahol  $R^{11}$  jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy etilcsoport és  $R^{12}$  jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomszámú acilcsoport, 2–6 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport, kívánt esetben szubsztituált benziloxi-karbonil-csoport, ariloxi-karbonil-csoport, szilikcsoport, tritilcsoport, tetrahidropiranil-csoport, viniloxi-karbonil-csoport, o-nitro-fenil-szulfonil-csoport, difenil-foszfoni-csoport, p-toluolszulfoni-csoport vagy benzilcsoport; és  
(LXXIV) általános képletű csoport, ahol az általános képletben
- 10                   $Y^2$  jelentése hidrogénatom, benzilcsoport, vagy benzo-oxi-karbonil-csoport; és  
15                   $R^{15}$  jelentése karboxilcsoport, hidroxi-metil-csoport, formilcsoport ( $CHO$ ),  $CH_2NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport vagy  $NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport, ahol  $R^{11}$  jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy etilcsoport és  $R^{12}$  jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomszámú acilcsoport, 2–6 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport, kívánt esetben szubsztituált benziloxi-karbonil-csoport, ariloxi-karbonil-csoport, szilikcsoport, tritilcsoport, tetrahidropiranil-csoport, viniloxi-karbonil-csoport, o-nitro-fenil-szulfonil-csoport, difenil-foszfoni-csoport, p-toluolszulfoni-csoport vagy benzilcsoport; és  
(LXXV) általános képletű csoport, ahol az általános képletben
- 20                   $Y^1$  jelentése hidrogénatom vagy benzilcsoport;  
 $R^{16}$  jelentése metilcsoport, hidroxi-metil-csoport, formilcsoport ( $CHO$ ), hidroxi-metil-csoport, tetrahidropiranil-éter-csoport vagy  $CH_2NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport; és  
25                   $R^{17}$  jelentése metilcsoport, cianocsoport, karboxilcsoport, hidroxi-metil-csoport vagy  $CH_2NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport, ahol  $R^{11}$  jelentése hidrogénatom, metilcsoport, vagy etilcsoport és  $R^{12}$  jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomszámú acilcsoport, 2–6 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport, kívánt esetben szubsztituált benziloxi-karbonil-csoport, ariloxi-karbonil-csoport, szilikcsoport, tritilcsoport, tetrahidropiranil-csoport, viniloxi-karbonil-csoport, o-nitro-fenil-szulfonil-csoport, difenil-foszfoni-csoport, p-toluolszulfoni-csoport vagy benzilcsoport; és  
(LXXVI) általános képletű csoport, ahol az általános képletben
- 30                   $Y^2$  jelentése hidrogénatom, benzilcsoport vagy benzo-oxi-karbonil-csoport;  
35                   $R^{18}$  jelentése metilcsoport, cianocsoport, hidroxi-metilcsoport vagy  $CH_2NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport; és  
40                   $R^{19}$  jelentése metilcsoport, karboxilcsoport, hidroxi-metil-csoport, formilcsoport ( $CHO$ ), hidroxi-metil-tetrahidropiranil-éter-csoport,  $CH_2NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport vagy  $NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport, ahol  $R^{11}$  jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy etilcsoport és  $R^{12}$  jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomszámú acilcsoport, 2–6 szénatomszámú
- 45                  szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport, kívánt esetben szubsztituált benziloxi-karbonil-csoport, ariloxi-karbonil-csoport, szilikcsoport, tritilcsoport, tetrahidropiranil-csoport, viniloxi-karbonil-csoport, o-nitro-fenil-szulfonil-csoport, difenil-foszfoni-csoport, p-toluolszulfoni-csoport vagy benzilcsoport; és  
(LXXVII) általános képletű csoport, ahol az általános képletben
- 50                   $Y^1$  jelentése hidrogénatom vagy benzilcsoport;
- 55                   $R^{18}$  jelentése metilcsoport, cianocsoport, hidroxi-metilcsoport vagy  $CH_2NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport; és  
60                   $R^{19}$  jelentése metilcsoport, karboxilcsoport, hidroxi-metil-csoport, formilcsoport ( $CHO$ ), hidroxi-metil-tetrahidropiranil-éter-csoport,  $CH_2NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport vagy  $NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport, ahol  $R^{11}$  jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy etilcsoport és  $R^{12}$  jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomszámú acilcsoport, 2–6 szénatomszámú

- mű alkoxi-karbonil-csoport, kívánt esetben szubsztituált benziloxi-karbonil-csoport, ariloxi-karbonil-csoport, szilikcsoport, tritilcsoport, tetrahidropiranil-csoport, viniloxi-karbonil-csoport, o-nitro-fenilszulfonil-csoport, difenil-foszfonil-csoport, p-toluolszulfonil-csoport vagy benzilcsoport; és (LXXVII) általános képletű csoport, ahol az általános képletben
- $Y^2$  jelentése hidrogénatom, benzilcsoport vagy benziloxi-karbonil-csoport;
- $R^{16}$  jelentése metilcsoport, hidroxi-metil-csoport, formilcsoport (CHO), hidroxi-metil-csoport, tetrahidropiranil-éter-csoport vagy  $CH_2NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport; és
- $R^{20}$  jelentése metilcsoport, karboxilcsoport, hidroxi-metil-csoport, formilcsoport (CHO), karbonil-csoport, etoxi-karbonil-csoport, metoxi-karbonil-csoport,  $CH_2NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport vagy  $NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport, ahol  $R^{11}$  jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy etilcsoport és  $R^{12}$  jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomszámú acilcsoport, 2–6 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport, kívánt esetben szubsztituált benziloxi-karbonil-csoport, ariloxi-karbonil-csoport, szilikcsoport, tritilcsoport, tetrahidropiranil-csoport, viniloxi-karbonil-csoport, o-nitro-fenil-szulfonil-csoport, difenil-foszfonil-csoport, p-toluolszulfonil-csoport vagy benzilcsoport; és (LXXIII) általános képletű csoport, ahol az általános képletben
- $Y^2$  jelentése hidrogénatom, benzilcsoport vagy benziloxi-karbonil-csoport;
- $R^{21}$  jelentése metilcsoport, karboxilcsoport, hidroxi-metil-csoport, formilcsoport (CHO), hidroxi-metil-tetrahiopiranil-éter-csoport, terc-butoxi-karbonil-csoport, metoxi-karbonil-csoport,  $CH_2NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport vagy  $NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport; és
- $R^{22}$  jelentése metilcsoport, karboxilcsoport, hidroxi-metil-csoport, formilcsoport (CHO), etoxi-karbonil-csoport,  $CH_2NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport vagy  $NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport, ahol  $R^{11}$  jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy etilcsoport és  $R^{12}$  jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomszámú acilcsoport, 2–6 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport, kívánt esetben szubsztituált benziloxi-karbonil-csoport, ariloxi-karbonil-csoport, szilikcsoport, tritilcsoport, tetrahidropiranil-csoport, viniloxi-karbonil-csoport, o-nitro-fenil-szulfonil-csoport, difenil-foszfonil-csoport, p-toluolszulfonil-csoport vagy benzilcsoport; és (LXXIX) általános képletű csoport, ahol az általános képletben
- $Y^2$  jelentése hidrogénatom, benzilcsoport vagy benziloxi-karbonil-csoport;
- $R^{23}$  jelentése metilcsoport, hidroxilcsoport, hidroxi-metil-csoport, formilcsoport (CHO), metoxi-karbonil-csoport,  $CH_2NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport vagy  $NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport; és
- $R^{24}$  jelentése metilcsoport, karboxilcsoport, hidroxi-
- 5 metil-csoport, formilcsoport (CHO), hidroxi-metil-tetrahidropiranil-éter-csoport,  $CH_2NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport vagy  $NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport, ahol az általános képletben  $R^{11}$  jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy etilcsoport és  $R^{12}$  jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomszámú acilcsoport, 2–6 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport, ariloxi-karbonil-csoport, szilikcsoport, tritilcsoport, tetrahidropiranil-csoport, viniloxi-karbonil-csoport, o-nitro-fenil-szulfonil-csoport, difenil-foszfonil-csoport, p-toluolszulfonil-csoport vagy benzilcsoport; és (LXXX) általános képletű csoport, ahol az általános képletben
- $Y^1$  jelentése hidrogénatom vagy benzilcsoport;
- $R^{16}$  jelentése metilcsoport, hidroxi-metil-csoport, formilcsoport (CHO), hidroxi-metil-csoport, tetrahidropiranil-éter-csoport vagy  $CH_2NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport; és
- $R^{17}$  jelentése metilcsoport, cianocsoport, karboxilcsoport, hidroxi-metil-csoport, formilcsoport (CHO) vagy  $CH_2NR^{11}R^{12}$  általános képletű csoport, ahol  $R^{11}$  jelentése hidrogénatom, metilcsoport vagy etilcsoport és  $R^{12}$  jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomszámú acilcsoport, 2–6 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport, kívánt esetben szubsztituált benziloxi-karbonil-csoport, ariloxi-karbonil-csoport, szilikcsoport, tritilcsoport, tetrahidropiranil-csoport, viniloxi-karbonil-csoport, o-nitro-fenil-szulfonil-csoport, difenil-foszfonil-csoport, p-toluolszulfonil-csoport vagy benzilcsoport.
- A leírásban alkalmazott „1–6 szénatomszámú alkilcsoport” elnevezés alatt tisztelt, egy vegyértékű egyenes vagy elágazó szénláncú alifás szénhidrogén csoportokat értünk, amelyek 1–6 szénatomot tartalmazznak, mint például metilcsoport, etilcsoport, propilcsoport, izopropilcsoport, terc-butil-csoport, stb.
- Amennyiben A jelentése az általános képletben
- 40 szénatom és az Y csoporttal valamint az A és Y csoporthoz sorrendben kapcsolódó szénatommal és nitrogénatommal együtt egy öttagú gyűrű vagy hattagú gyűrű, az (I) általános képletű vegyületek a találmannya szerinti foganatosítási mód szerint az (Ia) általános képletű vegyületek, ahol az általános képletben Z jelentése metiléncsoport ( $CH_2$ ), oxigénatom vagy egy kovalens kötés és D jelentése metiléncsoport ( $CH_2$ ), metil-metin-csoport ( $CHCH_3$ ) vagy  $C=CH_2$  csoport, és D jelentése  $CH=CH$  csoport lehet, ha Z kovalens kötés.
- 45 A találmannya szerinti (I) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a (II) általános képletű vegyületet az  $R^2H$  általános képletű vegyüettel reagálhatjuk, ahol az általános képletben  $R^1$ ,  $R^2$ , A, W és Y jelentése a fenti, az (I) általános képletre megadott, azzal az eltéréssel, hogy  $R^2$  jelentése megegyezik az  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{10}$  és  $R^{11}$  jelentésével, az N-védőcsoportok jelentésével, és lehet aminocsopart ( $NH_2$ ), amino-metil-csoport ( $CH_2NH_2$ ), metil-amino-csoport ( $NHCH_3$ ), metil-amino-metil-csoport ( $CH_2NHCH_3$ ), etil-amino-csoport ( $NHC_2H_5$ ) és etil-
- 50
- 55
- 60

amino-metil-csoport ( $\text{CH}_2\text{NHC}_2\text{H}_5$ ), továbbá X jelentése hasadócsoport, mint például fluoratom, klóratom, brómatom vagy 1-3 szénatomszámú alkil-szulfonil-csoport. A nitrogén-védőcsoportok a szakirodalomban ismertek. Alkalmas nitrogén-védőcsoportok például az 1-6 szénatomszámú acilcsoport, a 2-6 szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport, a kívánt esetben szubsztituált benzoxi-karbonil-csoport, az ariloxi-karbonil-csoport, a szilicsoport, a tritilcsoport, a tetrahidropiranil-csoport, a viniloxi-karbonil-csoport, az o-nitro-fenil-szulfonil-csoport, a difenilfoszfonil-csoport, a p-toluolszulfonil-csoport és a benzilcsoport. A nitrogén-védőcsoportokat a szakirodalomban ismert eljárásokkal, mint például hidrogénezéssel vagy hidrolszíssel távolíthatjuk el.

A reakciót oldószer alkalmazásával vagy anélkül hajthatjuk végre. Amennyiben oldószer alkalmazunk, ez a reakció körülmenyei között inert legyen. Alkalmasan használható oldószerek például az acetonitril, tetrahidrofurán, az etanol, a kloroform, a dimetil-szulfoxid, a dimentil-formamid, a piridin, a víz vagy ezek keverékei.

A reakció hőmérséklete általában körülbelül 20-150 °C közötti.

A reakciót általában előnyösen savkötő szer, mint például szervetlen vagy szerves bázis, például alkálifém vagy alkáliföldfém karbonát vagy hidrogénkarbonát vagy egy tercier amin, mint például triethylamin, piridin vagy pikolin jelenlétében hajthatjuk végre.

Amennyiben R<sup>1</sup> jelentése 1-6 szénatomszámú alkilcsoport, a megfelelő savtáv töriénő átalakítást savas vagy bázikus körülmények között végezhetjük, amely alkalmas arra, hogy karbonsav észtereit hidrolizálunk. A reakciót körülbelül 20-150 °C hőmérsékleten végezzük.

A (II) általános képletű kiindulási anyagok a szakirodalomban ismertek és például ezeket az 4 571 396 számú és a 4 775 668 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmakban leírták. A kiindulási R<sup>2</sup>H általános képletű anyagok a (III) általános képletű és a (IV) általános képletű vegyületek, ahol az általános képletekben R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup> és R<sup>25</sup> jelentése a fenti, az R<sup>2</sup>H vegyületre megadott. Ilyen kiindulási anyagok például az (V), a (VI), a (VII), a (VIII), a (IX), a (X), a (XI), a (XII), a (XIV), a (XV), a (XVI), a (XVII), a (XVIII), a (XIX), a (XX), a (XXI), a (XXII), a (XXIII), a (XXIV), a (XXV), a (XXVI), a (XXVII), a (XXVIII), a (XXIX), a (XXX), a (XXXI), a (XXXII), a (XXXIII), a (XXXIV), a (XXXV), a (XXXVI) és XXXVII-LXXI általános képletű vegyületek, amelyekben R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup> és R<sup>25</sup> jelentése az előzőekben megadottakkal egyezik, de nem lehet hidrogénatom.

Az alábbiakban leírjuk az (I)-(XXI) általános képletű vegyületek előállítási eljárását és ezeket az egyes leírásokban az illető vegyület általános képletével adjuk meg.

### 3-azabiciklo[3.1.0]hexán (V)

A 3-azabiciklo[3.1.0]hexánt a 0 010 799 számú európai szabadalomban D. A. Wood és munkatársai által leírt eljárással 1,2-ciklopropán-dikarbonsavból kiindulva állíthatjuk el.

### 2-R<sup>3</sup>-szubsztituált-3-azabiciklo[3.1.0]hexánok (VI)

A 2-ciano-3-azabiciklo[3.1.0]hexánt a D. A. Wood és munkatársai által a 0 010 799 európai szabadalomban leírt eljárással állíthatjuk el. A gyűrű nitrogénatomjának például benzilcsoporttal történő védése ezt követően 3-benzil-2-ciano-3-azabiciklo[3.1.0]hexánt szolgáltat. A nitrilcsoportot litium-alumínium-hidriddel reagáltatjuk, és a redukció a (VI) általános képletű vegyületet eredményezi, ahol az általános képletben R<sup>3</sup> jelentése amino-metil-csoport ( $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ) és a 3-N-atom benzilezett. Ezt a vegyületet és valamennyi továbbiakban szereplő aminocsoporttal szubsztituált azabiciklo[3.1.0]hexil-vegyületet előnyösen védőcsoporttal láthatjuk el, amely lehet például alkoxi-karbonil-csoport, mint például terc-butoxi-karbonil-csoport vagy valamely karbonsav csoport, mint például formilcsoport vagy acetilcsoport, majd később a benzilcsoportot hidrogénezés segítségével eltávolíthatjuk, és így védett, 2-(amino-metil)-3-azabiciklo[3.1.0]hexánt állítatunk el. Miután ezt a debenzilezett diamint egy kinolon vagy naftüridin gyűrűrendszerhez kötjük úgy, hogy a (II) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk az aminocsoport védőcsoportot, mint például a terc-butoxi-karbonil-csoportot vagy az acetilcsoportot, savas körülmények között eltávolíthatjuk.

Más eljárás szerint a 2-(amino-metil)-3-benzil-3-azabiciklo[3.1.0]hexánt formilezhetjük vagy acilezhetjük úgy, hogy etil-formiáttal visszasulyatás mellett forraljuk Moffat és munkatársai, J. Org. Chem., 27, 4058 (1962) eljárása szerint vagy acetil-kloriddal reagáltatjuk. Ezeket az amidokat ezután litium-alumínium-hidrid segítségével a megfelelő aminokká redukálhatjuk, és így a (VI) általános képletű vegyületeket állíthatjuk el, amelyekben R<sup>3</sup> jelentése metil-amino-metil-csoport vagy etil-amino-metil-csoport (sorrendben  $\text{CH}_2\text{NHCH}_3$  vagy  $\text{CH}_2\text{NHC}_2\text{H}_5$ ). Ezt a vegyületet ezután védőcsoporttal láthatjuk el, és például a fenti 2-(amino-metil)-3-benzil-3-azabiciklo[3.1.0]hexánt - 2-[(N-acetyl)-amino-metil]- vagy 2-[(N-terc-butoxi-karbonil)-amino-metil]-3-benzil-3-azabiciklo[3.1.0]hexánná alakíthatjuk, majd ezt követően a benzilcsoportot eltávolíthatjuk, és a (II) általános képletű vegyülettel reagáltatva a kinolon vagy naftüridin gyűrűhöz kötjük.

Abban az esetben amennyiben R<sup>3</sup> jelentése metilcsoport, a fenti 3-benzil-2-ciano-3-azabiciklo[3.1.0]hexánt illetve ebben a nitrilcsoportot savas vagy bázikus körülmények között hidrolizálhatjuk, és így a megfelelő karbonsavat állíthatjuk el, majd ezt litium-alumínium-hidriddel redukálhatjuk a megfelelő 3-benzil-2-(hidroxi-metil)-3-azabiciklo[3.1.0]hexán alkohollá. Az alkoholból tozilátot képezhetünk, majd a vegyületet ismét litium-alumínium-hidriddel redukálhatjuk, és így a 2-metil-csoportot tartalmazó 3-benzil-2-metil-3-azabiciklo[3.1.0]hexánt állíthatjuk el, amelyből később a fentiek szerint a benzilcsoportot eltávolíthatjuk.

### 1-R<sup>6</sup>-szubsztituált-3-azabiciklo[3.1.0]hexánok (VII)

Ezeket a vegyületeket a 3-benzil-1-ciano-3-azabiciklo[3.1.0]hexán nitril-vegyületekből állíthatjuk el, amelynek előállítási eljárását Achini és Oppolzer, Tet-

*Tetrahedron Letters*, 1975, 369 közleményükben leírták. Más eljárás szerint a nitrit a 3-[benzil-(2,3-dihidroxi-propil)-aminol]-propán-nitrilből demezilezés, majd ezt követő nátrium-hexametil-diszilazid segítségével végzett gyűrűzárás útján állítjuk elő. A 3-benzil-1-ciano-3-azabiciklo[3.1.0]hexán nitrilcsoportjának átalakítását metilcsoporttá, amino-metil-csoporttá ( $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), metil-amino-metil-csoporttá ( $\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ ) vagy etil-amino-metil-csoporttá ( $\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ) a (VI) általános képletű vegyületre leírt eljárás szerint végezhetjük.

A 3-benzil-1-ciano-3-azabiciklo[3.1.0]hexán vegyület hidroliszisét 3-benzil-3-azabiciklo[3.1.0]hexán-1-karbonsavvá bázikus körülmények között végezhetjük. Ezt követően terc-butanolban difenil-foszforilaziddal végzett reakció segítségével Ninomiya és munkatársai, *Tetrahedron*, 1974, 30, 2151 közleményében leírt eljárásnak megfelelően előállíthatjuk a 3-benzil-1-(terc-butoxi-karbonil-amino)-3-azabiciklo[3.1.0]hexán amin-vegyületet. A fent leírt eljárással a benzilcsoportot eltávolíthatjuk, így egy amin vegyületet nyerünk, amelyet a (II) általános képletű vegyülettel végzett reakció révén a kinolon- vagy naftúridin-csoporthoz kapcsolhatunk. Ezután a terc-butoxi-karbonil-csoportot savas reakció révén eltávolíthatjuk és a 3-azabiciklo[3.1.0]hexán oldallánc 1-helyzetében aminocsoport szubsztituenst tartalmazó terméket állítjuk elő.

A védett aminból a terc-butoxi-karbonil-csoportot eltávolítva az 1-amino-3-benzil-3-azabiciklo[3.1.0]hexánt nyerjük, majd ezt acilezzük vagy formilezzük és a kapott terméket lítium-alumínium-hidrid segítségével a korábban leírt eljárásnak megfelelően redukáljuk, így (VII) általános képletű vegyületet nyerünk, amelyben az általános képletben  $R^6$  jelentése metil-amino-csoport ( $\text{NHCH}_3$ ) vagy etil-amino-csoport ( $\text{NHC}_2\text{H}_5$ ). Ezt a vegyületet tovább alakíthatjuk a (VI) általános képletű vegyületnél leírt eljárásnak megfelelően és olyan végterméket állítjunk elő, amely a 3-azabiciklo[3.1.0]hexán oldallánc 1-helyzetében, metil-amino-csoport vagy etil-amino-csoport szubsztituenst tartalmaz.

#### 6- $R^7$ -szubsztituált-3-azabiciklo[3.1.0]hexánok (VIII)

Etil-diazoacetát és N-benzil-maleinimid reakciójával pirazolint állítunk elő, amely termolízis segítségével 3-benzil-3-azabiciklo[3.1.0]hexán-2,4-dion-6-karbonsav etilészterre alakítható át. Az észter lítium-alumínium-hidriddel redukálva 3-benzil-6-(hidroxi-metil)-3-azabiciklo[3.1.0]hexánt állítunk elő. Ezt követően a vegyület Swern oxidáció segítségével oxidáljuk, majd oximot képzünk, és a terméket lítium-alumínium-hidrid segítségével redukáljuk, így elsőrendű amint állítunk elő, amely védőcsoporttal látható el vagy a fent leírt reakciók segítségével átalakítható, és így a (VIII) általános képletű vegyületet állítjuk elő, ahol az általános képletben  $R^7$  jelentése metil-amino-metil-csoport ( $\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ ) vagy etil-amino-metil-csoport ( $\text{CH}_2\text{NHC}_2\text{H}_5$ ).

Más eljárás szerint a 3-benzil-6-(hidroxi-metil)-3-azabiciklo[3.1.0]hexánt a (VI) általános képletű vegyületre leírt eljáráshoz hasonlóan reagáltathatjuk, és 6-

metil-származékot állítjunk elő. A 6-aminocsoportot tartalmazó vegyületek előállítását úgy végzhetjük, hogy a 3-benzil-6-(hidroxi-metil)-3-azabiciklo[3.1.0]hexánból a benzilcsoportot hidrogenoliszis segítségével eltávolíthattuk, majd a vegyületbe benziloxi-karbonil-csoportot vezetünk be. Ezt követően J. Nes oxidációt végezünk, és így 3-(benziloxi-karbonil)-3-azabiciklo[3.1.0]hexán-6-karbonsavat nyerünk. A vegyületen a (VII) általános képletű vegyületre leírt eljárás szerint Curtius átrendezést végezünk difenil-foszforil-acid alkalmazásával, és így 3-(benziloxi-karbonil)-6-(terc-butoxi-karbonil-amino)-3-azabiciklo[3.1.0]hexánt állítunk elő. Ezt a vegyületet ezután vagy az analóg elsőrendű aminocsoportot tartalmazó vegyületet átalakíthattuk vagy védőcsoportjait eltávolíthattuk és tovább átalakíthattuk a (VII) vegyületre leírt eljárások szerint, így a (VIII) általános képletű vegyületet állítjuk elő, ahol az általános képletben  $R^7$  jelentése metil-amino-csoport ( $\text{NHCH}_3$ ) vagy etil-amino-csoport ( $\text{NHC}_2\text{H}_5$ ).

20 **1,2- $R^6$ , $R^3$ -diszubsztituált-3-azabiciklo[3.1.0]hexánok (IX)**  
A (VII) általános képletű vegyület előállításában leírt Oppolzer eljárás módosításával ezt a szubsztituált átalakíthatjuk elő. A 2-metil-szubsztituált vegyületek előállítása céljára a 3-(benzil-amino)-butánnitrit alkalmazhatjuk kiindulási anyagként. Valamennyi egyéb 2-szubsztituens esetében kiindulási anyagként 3-(benzil-amino)-4-[(tetrahidro-2H-pirán-2-il)-oxi]-butánnitrit alkalmazhatunk kiindulási anyagként. Ezt a vegyületet béta-ciano-alaninból nyerhetjük karbonsav redukció segítségével, majd az alkoholcsoport védésével és N-benzilezéssel. A kiindulási anyagot glicidollal reagáltathattuk, és így 3-[benzil-(2,3-dihidroxi-propil)-amino]-4-[(tetrahidro-2H-pirán-2-il)-oxi]-butánnitritt állítunk elő. Ez elsőrendű alkoholcsoport tozilezésével, majd ezt követően bázis hatására megtörténő gyűrűzárás-sal 3-[benzil-(2,3-epoxi-propil)-amino]-4-[(tetrahidro-2H-pirán-2-il)-oxi]-butánnitrit eredményez. A vegyületet nátrium-hexametil-diszilaziddal reagáltatva 1-benzil-4-(hidroxi-metil)-2-[(tetrahidro-2H-pirán-2-il)-oxi]-3-pirrolidin-karboniurit nyerünk. Ezután másodszor is tozilezést végezünk, majd ezt követően ismét bázis indukált gyűrűzárást hajtunk végre, és így a (IX) általános képletű 3-azabiciklo[3.1.0]hexánt nyerjük, ahol az általános képletben a 2-szubsztituens tetrahidro-piraniloxi-metil-csoport, az 1-szubsztituens cianocsoport és a 3-aza nitrogénatom benzilezett. A vegyület nitrilcsoportját a (VII) általános képletű vegyület esetében leírt eljárásokkal bármely  $R^6$  szubsztituens átalakíthatjuk.

55 A 2-szubsztituens  $R^3$  csoport kialakítása céljából az 1-szubsztituens  $R^6$  csoportot, amely aminocsoportot tartalmaz megfelelő acetamid formában védőcsoporttal láthatjuk el. Ezt követően a tetrahidropiranil-védőcsoportot savas reakció segítségével eltávolíthatjuk, és így elsőrendű alkoholt nyerünk, amelyet a (VI) általános képletű vegyület esetében leírt eljárásokkal metilcsoporttal alakíthatunk át. Más eljárás szerint az alkoholt Swern oxidációval 60 oxidálhatjuk, majd a kapott aldehidet ammónium-acetát-

tal, metilaminnal vagy etilaminnal reduktív aminálási reakcióba vihetjük, és így a megfelelő (IX) általános képletű aminokat nyerhetjük, ahol az általános képletben R<sup>6</sup> jelentése metilcsoport vagy aminocsoporton védei amino-metil-csoport, metil-amino-metil-csoport ( $\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ ), etil-amino-metil-csoport ( $\text{CH}_2\text{NHC}_2\text{H}_5$ ), aminocsoport, metil-amino-csopori ( $\text{NHCH}_3$ ) vagy etil-amino-csopori ( $\text{NHC}_2\text{H}_5$ ) és R<sup>3</sup> jelentése amino-metil-csoport ( $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), metil-amino-metil-csoport ( $\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ ) vagy etil-amino-metil-csoport ( $\text{CH}_2\text{NHC}_2\text{H}_5$ ). A kapott 2-amino-vegyület védőcsoporttal történő ellátását a fentiek szerint végezhetjük és terc-butoxi-karbonil-csoportot vezethetünk be. Ezután a benzilcsoportot hidrogénezés segítségével eltávolítjuk és a kapott szabad másodrendű amint a kinolon-csoporthoz vagy naftiridin-csoporthoz kapcsolhatjuk és végül savas reakcióval az acetamid-csoportot és a terc-butoxi-karbonil-csoportot eltávolíthatjuk.

*2,6-R<sup>3</sup>,R<sup>7</sup>-diszubsztituált-3-azabiciklo[3.1.0]hexá-nok (X)*

A vegyületeket 3-benzil-6-(hidroxi-metil)-3-azabiciklo[3.1.0]hexánból kiindulva állíthatjuk el. A hidroxilszabadtetrahidropiranil-éter formában védőcsoporttal látjuk el, majd a benzilcsoportot eltávolítjuk, és így 6-[(tetrahidro-2H-pirán-2-il)-oxi]-metil]-3-azabiciklo[3.1.0]hexánt állítsunk el. Ezután a 2-helyzetben Wood módszerével a (VI) általános képletre leírt eljárásnak megfelelően cianocsoportot vezetünk be. Ezután ismét benzilezési reakciót végzünk, és így 3-benzil-2-ciano-6-[(tetrahidro-2H-pirán-2-il)-oxi]-metil]-3-azabiciklo[3.1.0]hexánt nyerünk, ahol a két szubsztituens eltérő funkciós csoporokat tartalmaz. A cianocsoportot a kívánt 2-szubsztituenssé alakíthatjuk a (VI) általános képletű vegyületre leírt eljárások segítségével. A szintézis ezen pontján bármely elsőrendű vagy másodrendű aminocsoportot acetamin formában védőcsoporttal láthatunk el, és ezt követően a tetrahidropiranil-védőcsoportot savas kezeléssel eltávolíthatjuk, majd az elsőrendű alkoholcsoportot kívánt szubsztituenssé alakíthatjuk a (VIII) általános képletű vegyületre fent leírt eljárások segítségével.

*1,4-R<sup>9</sup>,R<sup>3</sup>-diszubsztituált-2-azabiciklo[3.1.0]hexá-nok (XI)*

Ezeket a vegyületeket metil-akrilátból és 2-(benzilamino)-3-[(tetrahidro-2H-pirán-2-il)-oxi]-propánsav etilészterból kiindulva állíthatjuk el. A reagenseket metanolban hevítjük és a kapott adduktot nátrium-hexametil-diszilazid segítségével ciklizáljuk. Így 1-benzil-4-oxo-5-[(tetrahidro-2H-pirán-2-il)-oxi]-metil]-3-pirrololidin-karbonsav metilésztert nyerünk. A vegyület Raney nikkel segítségével végzett redukciója és a benzilcsoport egyidőbeni eltávolítása, majd benziloxi-karbonil-csopori bevezetése és ezt követő, másodrendű alkoholcsoporton végzett mezilezés segítségével, majd a termék diazabiciklononán segítségével végzett dehidratálása révén 1-(benziloxi-karbonil)-2,5-dihidro-5-[(tetrahidro-2H-pirán-2-il)-oxi]-metil]-1H-pirrol-3-karbonsav metilésztert állítsunk el. A vegyületben cik-

lopropil gyűrűt alakítunk ki Denis és munkatársai Synthesis, 1972, 549 közleményében leírt eljárása segítségével, amelyben dijód-metánt és cink/züst kapcsoló reagenst alkalmazunk. Így a (XI) általános képletű biciklo[3.1.0]hexil-rendszert alakítjuk ki, amelyen az 1-szubsztituens metoxi-karbonil-csopori ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ) a 4-szubsztituens tetrahidro-piraniloxi-metil-csoport és a 3-nitrogénatom, benziloxi-karbonil-csoport védőcsoporttal védei. Az észtercsoportot a megfelelő alkohollá redukálhatjuk litiumbörhidrid segítségével, és így olyan vegyületet állíthatunk el, amelyben az 1-szubsztituens hidroxi-metil-csoport vagy hidrolizálhatjuk nátriumhidroxid segítségével és a megfelelő savat állíthatjuk el, amelyben az 1-szubsztituens karboxil-csopori ( $\text{CO}_2\text{H}$ ). Ezt a két vegyületet a (VIII) általános képletű vegyületre leírt eljárások segítségével átalakíthatjuk, és a kívánt 1-szubsztituens R<sup>9</sup> csoportot alakíthatjuk ki. Az 1-szubsztituens védőcsoporttal való illátása után a 4-szubsztituenst állíthatjuk el a tetrahidropiranil-védett alkoholból a (IX) általános képletű vegyületre leírt eljárásoknak megfelelően. A 3-benziloxi-karbonil-csoportot ezután hidrogénezés segítségével eltávolíthatjuk.

*1,6-R<sup>6</sup>,R<sup>7</sup>-diszubsztituált-3-azabiciklo[3.1.0]hexá-nok (XII)*

A vegyületeket terc-butil-akrilátból és N-benzil-glicin-metilészterból kiindulva állíthatjuk el. Ezt követően 1-(benziloxi-karbonil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-karbonsav terc-butil-észtert állítsunk el a (XI) általános képletű vegyületre leírt eljárás segítségével. Ezt követően molibdén-hexakarbonil és etil-diazoacetát segítségével végzett ciklopropil csoport kialakítással a (XII) általános képletű biciklusos rendszert alakítjuk ki, ahol az 1-szubsztituens terc-butiloxi-karbonil-csoport, a 6-szubsztituens etoxi-karbonil-csoport és a 3-nitrogénatom benziloxi-karbonil-csoport szubsztituenst tartalmaz. Ezután a terc-butil-észter csoportot trifluor-ecetsav segítségével szelektíven hidrolizáljuk, majd díborán segítségével a szabad karboxilcsoportot redukáljuk, végül a kapott elsőrendű alkoholt tetrahidropiranil-éter származékká alakítjuk. A 6-karboetoxicsoportot ezután a kívánt 6-szubsztituenssé alakíthatjuk a (XI) általános képletű vegyületre fent leírt eljárások segítségével. Miután valamennyi elsőrendű vagy másodrendű aminocsoportot védőcsoporttal látunk el, a tetrahidropiranil-csoportot savas körülmények közötti eltávolítjuk és az elsőrendű alkoholt a kívánt 1-szubsztituenssé alakítjuk a (VIII) általános képletű vegyületre fent leírt eljárások segítségével.

*1,5-R<sup>6</sup>,R<sup>9</sup>-diszubsztituált-3-azabiciklo[3.1.0]hexá-nok (XIII)*

A vegyületeket az 1-benzil-4-(hidroxi-metil)-3-pirrololidin-karbonitrilból állíthatjuk el, amelynek előállítási eljárását a (VII) általános képletű vegyületek előállításával kapcsolatban idézett közleményben Achini és Oppolzer leírták. Az elsőrendű alkoholt védőcsoporttal látjuk el, majd a nitricsoportot hidrolizáljuk és észtert képezünk, így 1-benzil-4-[(tetrahidro-2H-pirán-2-il)-

eltávolítjuk és a maradékot átkristályosítjuk izopropanol-metanol elegyből. Ily módon a cím szerinti terméket kapjuk fehér színű szilárd anyag formájában 102 mg (0,17 mmol) mennyiségben.

Op. >275 °C.

Kitermelés 75%.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>-D<sub>2</sub>O, 87 °C): 8,66 (s, 1H), 7,99 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,84 (q, J = 7,0 Hz, 1H), 3,72 (bd, J = 10,6 Hz, 2H), 3,58 (bd, J = 11,0 Hz, 2H), 2,29 (s, 1H), 1,78 (szs, 2H), 1,37 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,22 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

C. 7-[{(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(L-Ala-L-Ala-amino)-3-azabiciklo[3.1.0]hex-3-il]-6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-metán-szulfonsav

2,0 g (3,4 mmol) 49.B példa szerinti terméket feloldunk vízben és az oldat pH-ját 7-re állítjuk be telített, vizes nátrium-hidrogénkarbonát hozzáadásával. Az elegyet ezután kloroform/metanol eleggyel extraháljuk, a szerves réteget nátrium-szulfát felett száritjuk, szűrjük és betöménytűjük. Ily módon 1,06 g (1,9 mmol) szabad bázist kapunk (56% a szabad bázissal való alakításra). Ebből az anyagból 900 mg (1,61 mmol) mennyiséget feloldunk 30 ml acetonban és az oldatot 0,10 ml (1,5 mmol) metán-szulfonsavval kezeljük. A szilárd anyagot, amely képződött, szűréssel elkülönítjük és etanolból átkristályosítjuk. Ily módon 466 mg (0,71 mmol) cím szerinti terméket kapunk.

Op. 211–213 °C.

Kitermelés 44%.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 15,12 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,52 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,64 (bm, 1H), 2,49 (szs, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,76 (szs, 2H), 1,32 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,20 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Valamely (I) általános képletű vegyület vagy gyógyszerészeti leg elfogadható savaddíciós sója, e képleteiben

R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom, valamely gyógyszerészeti leg elfogadható kation vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;

Y jelentése etilescsoport, vinilcsoport, ciklopropil-csoport, 2-fluor-ethyl-csoport, p-fluor-fenil-csoport vagy o,p-difluor-fenil-csoport;

W hidrogénatom, fluoratom, klóratom, brómatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport, 1–4 szénatomos alkoxi-csoport, aminocsoport vagy aminometil-csöport;

A jelentése CH, CR, CCl, COCH<sub>3</sub>, C-CH<sub>3</sub>, C-CN vagy nitrogénatom;

R<sup>2</sup> jelentése (IIIa) általános képletű csoport, amelyben R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> és R<sup>25</sup> mindegyike egymástól függetlenül hidrogénatom CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>,

CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub> vagy CH<sub>2</sub>NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> képletű csoport; és R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> és R<sup>9</sup> jelentése egymástól függetlenül NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub> vagy NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> csoport is lehet azzal a feltételel, hogy az R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> és R<sup>25</sup> csoportok közül legfeljebb három jelentése lehet hidrogénatomtól eltérő, és ha e szubsztutuensek közül három különbözik hidrogénatomtól, akkor legalább egy jelentése metilcsoport; és az (I) általános képletű vegyületek olyan előgyógyeszerei, amelyek szabad aminocsoportokat tartalmaznak.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben Y jelentése ciklopropil-csoport vagy o,p-difluor-fenilcsoport.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben W jelentése hidrogénatom és A jelentése CH-csoport vagy N-atom.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben W jelentése hidrogénatom és A jelentése N-atom.

6. Valamely 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben az R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> és R<sup>25</sup> csoportok közül egynek vagy kettőnek a jelentése különbözik hidrogénatomtól.

7. A 6. igénypont szerinti vegyület, amelyben az R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup> vagy R<sup>10</sup> csoportok közül egynek a jelentése CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> vagy CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub> csoport, míg az R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> vagy R<sup>25</sup> csoportok másikára metilcsoport lehet.

8. A 6. igénypont szerinti vegyület, amelyben az R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> vagy R<sup>9</sup> csoportok közül egy NH<sub>2</sub> csoport vagy NHCH<sub>3</sub> csoport, és az R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> vagy R<sup>9</sup> csoportok másikára vagy R<sup>3</sup>, R<sup>10</sup> vagy R<sup>25</sup> csoportok egyike metilcsoport lehet.

9. A 8. igénypont szerinti vegyület, amelyben R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> vagy R<sup>9</sup> jelentése aminocsoport és R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> vagy R<sup>25</sup> egyike metilcsoport lehet.

10. A 9. igénypont szerinti vegyület, amelyben R<sup>7</sup> jelentése aminocsoport és R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> vagy R<sup>25</sup> egyike metilcsoport lehet.

11. A 6. igénypont szerinti vegyület, amelyben R<sup>7</sup> jelentése aminocsoport és R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> vagy R<sup>25</sup> mindegyike hidrogénatom.

12. Valamely 1. igénypont szerinti vegyület, ahol e vegyület

7-(1-amino-3-azabiciklo[3.1.0]hex-3-il)-6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav,

7-[(1 $\alpha$ ,2 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-amino-2-metil-3-azabiciklo[3.1.0]hex-3-il]-6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav,

7-[(1 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-metil)-amino]-3-azabiciklo[3.1.0]hex-3-il]-6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav, vagy

7-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-amino-metil-3-azabiciklo[3.1.0]hex-3-il]-6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav.

13. Valamely 1. igénypont szerinti vegyület, ahol e vegyület

7-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-amino-3-azabiciklo[3.1.0]hex-3-il]-1-ciklopropil-6-fluor-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav,

7-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-amino-3-azabiciklo[3.1.0]hex-3-il]-6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-p-toluol-szulfonsavszó, vagy  
7-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )-6-amino-3-azabiciklo[3.1.0]hex-3-il]-6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav.

14. Valamely 1. igénypont szerinti vegyület, ahol e vegyület

7-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-amino-3-azabiciklo[3.1.0]hex-3-il]-6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav, vagy

7-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-amino-3-azabiciklo[3.1.0]hex-3-il]-6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-hidrát.

15. Valamely 1. igénypont szerinti vegyület, ahol e vegyület

7-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-amino-3-azabiciklo[3.1.0]hex-3-il]-6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-hidrokloridszó, vagy

7-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-amino-3-azabiciklo[3.1.0]hex-3-il]-6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-metán-szulfonsavszó.

16. Valamely 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> vagy R<sup>9</sup> olyan aminocsoportot tartalmaz, amely kovalensen kötődik peptidkötés útján egy aminosavmaradékhoz.

17. Valamely 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> vagy R<sup>9</sup> olyan aminocsoportot tartalmaz, amely kovalensen kötődik peptidkötés útján két vagy több aminosav-peptidhez.

18. Valamely 1. igénypont szerinti vegyület, amelyben R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> és R<sup>9</sup> legalább egy olyan aminocsoportot tartalmaz, amely kovalensen kötődik peptidkötés útján két aminosav-peptidhez.

19. Valamely 11. igénypont szerinti vegyület, amelyben az R<sup>7</sup> aminocsoport kovalensen kötődik peptidkötés útján egy aminosavmaradékhoz.

20. Valamely 11. igénypont szerinti vegyület, amelyben az R<sup>7</sup> aminocsoport kovalensen kötődik peptidkötés útján két vagy több aminosavhoz.

21. Valamely 11. igénypont szerinti vegyület, amelyben az R<sup>7</sup> aminocsoport kovalensen kötődik peptidkötés útján két aminosav-polipeptidhez.

22. Valamely 11. igénypont szerinti vegyület, ahol e vegyület

7-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(L-Ala-amino)-3-azabiciklo[3.1.0]hex-3-il]-6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-hidrokloridszó.

23. A 21. igénypont szerinti vegyület, amely a

7-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(L-Ala-L-leu-amino)-3-azabiciklo[3.1.0]hex-3-il]-6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-hidrokloridszó.

15. Valamely 11. igénypont szerinti vegyület, ahol e vegyület

7-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(L-Ala-L-Ala-amino)-3-azabiciklo[3.1.0]hex-3-il]-6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-hidrokloridszó,

20. vagy

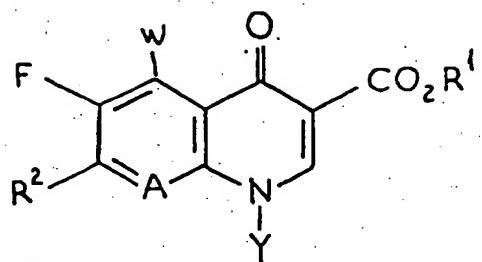
7-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(L-Ala-L-Ala-amino)-3-azabiciklo[3.1.0]hex-3-il]-6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav-metán-szulfonsavszó.

25. Valamely 11. igénypont szerinti vegyület, amely a

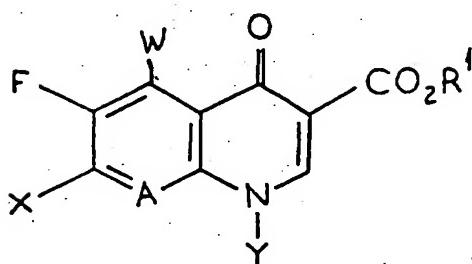
7-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(L-Ala-L-Ala-amino)-3-azabiciklo[3.1.0]hex-3-il]-6-fluor-1-(2,4-difluor-fenil)-1,4-dihidro-4-oxo-1,8-naftiridin-3-karbonsav.

26. Bakteriumellenes gyógyszerkészítmény, 30 amely az 1. igénypont szerinti vegyület bakteriumellenes hatásos mennyiséget tartalmazza és valamely gyógyszerészeti leg elfogadható vivőanyagot foglal magában.

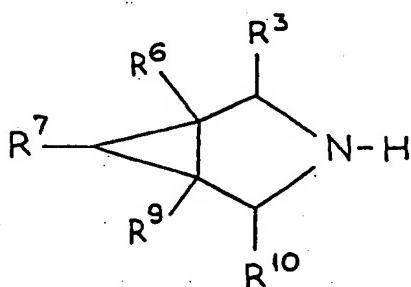
27. Módszer bakteriumfertőzések kezelésére, 35 amely abban áll, hogy a betegnek az 1. igénypont szerinti vegyület bakteriumellenesen hatásos mennyiséget adjuk be.



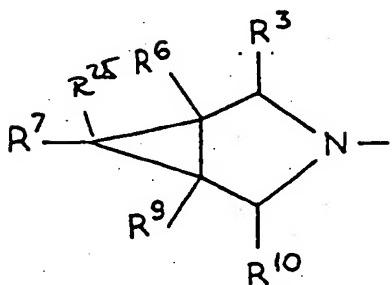
(I)



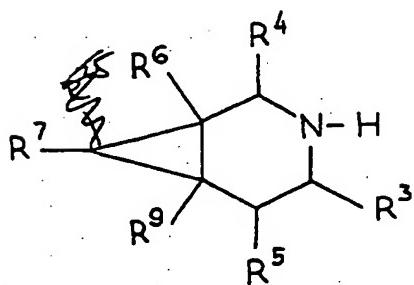
(II)



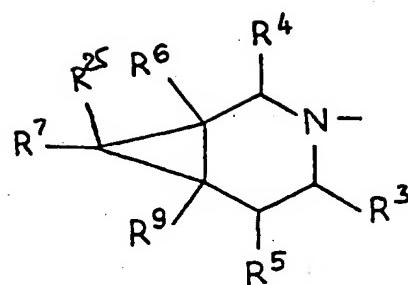
(III)



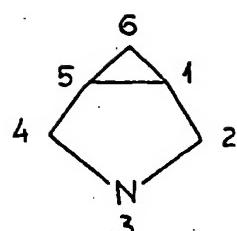
(IIIa)



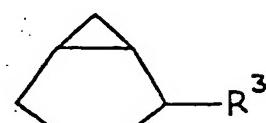
(IV)



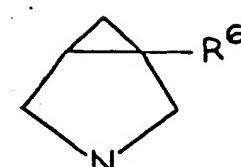
(IVa)



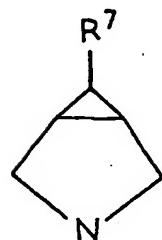
(V)



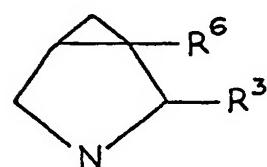
(VI)



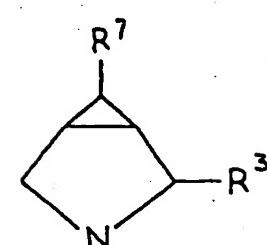
(VII)



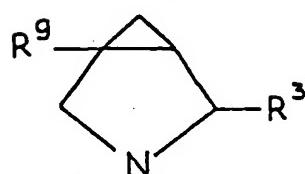
(VIII)



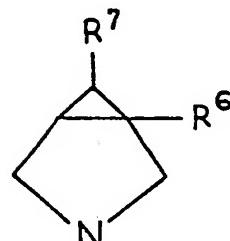
(IX)



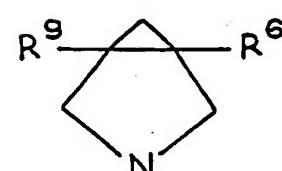
(X)



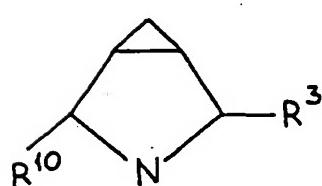
(XI)



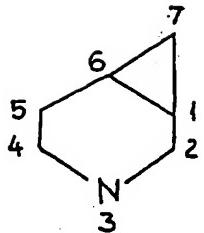
(XII)



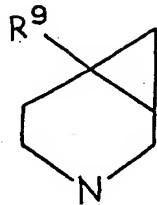
(XIII)



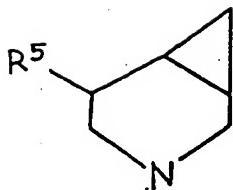
(XIV)



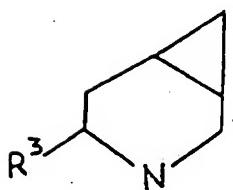
(xv)



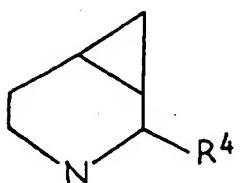
(xvi)



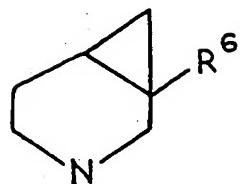
(xvii)



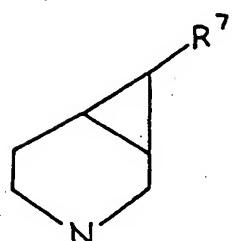
(xviii)



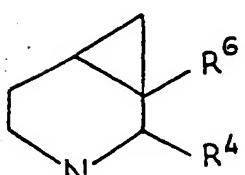
(xix)



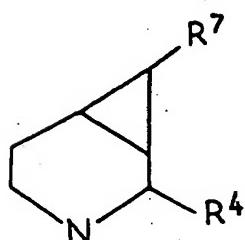
(xx)



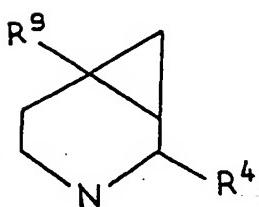
(xxi)



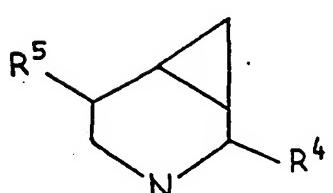
(xxii)



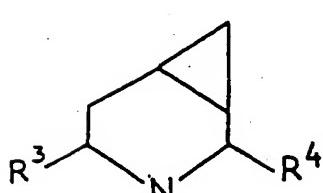
(xxiii)



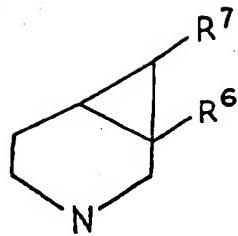
(xxiv)



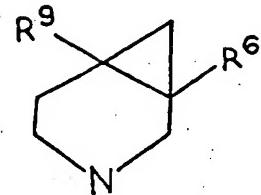
(xxv)



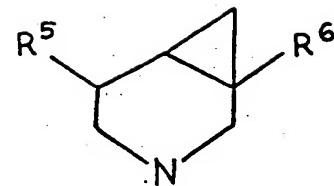
(xxvi)



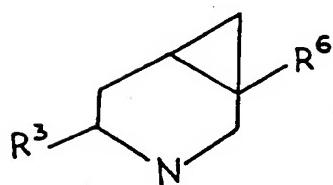
(XXVII)



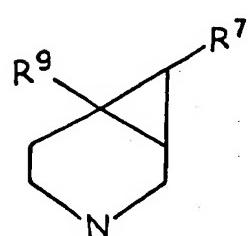
(XXVIII)



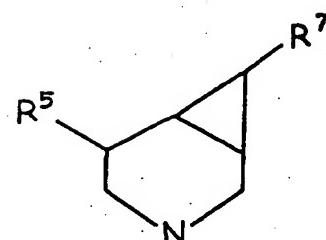
(XXIX)



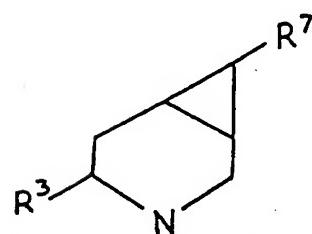
(XXX)



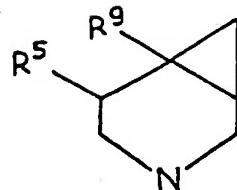
(XXXI)



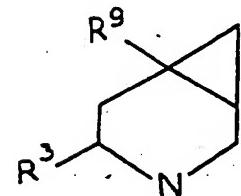
(XXXII)



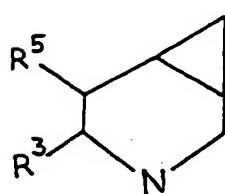
(XXXIII)



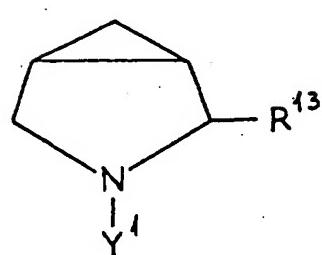
(XXXIV)



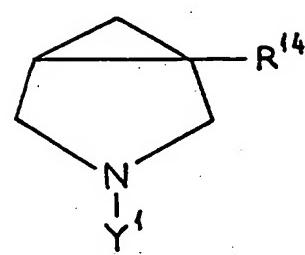
(XXXV)



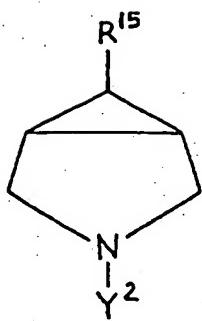
(XXXVI)



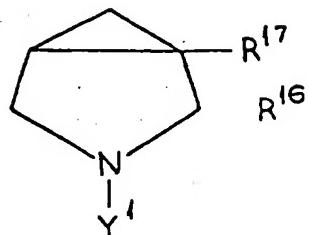
(XXXVII)



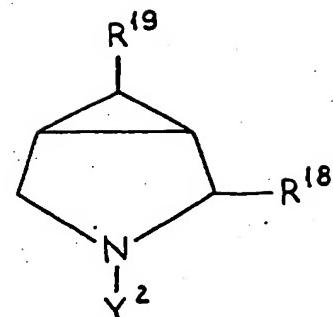
(XXXVIII)



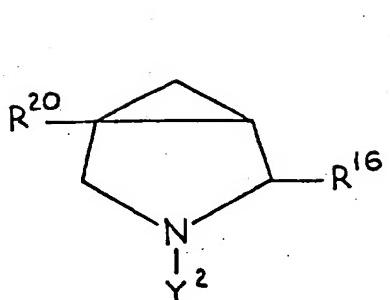
(XXXIX)



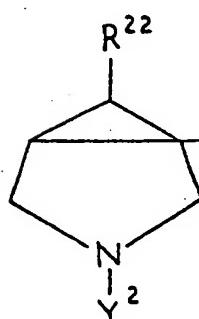
(XL)



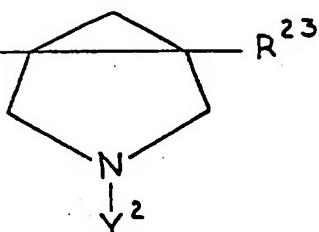
(XLI)



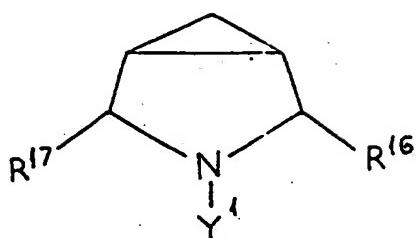
(XLII)



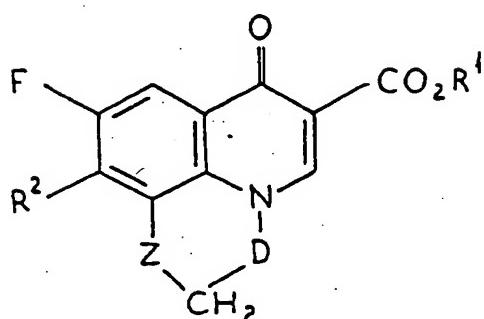
(XLIII)



(XLIV)



(XLV)



(XLVI)